

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

26.3.2004

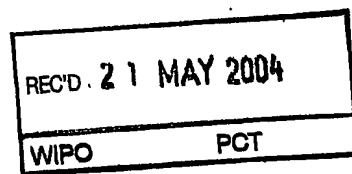
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年 3月26日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-085487  
[ST. 10/C]: [J.P.2003-085487]

出 願 人  
Applicant(s): 財団法人名古屋産業科学研究所  
ダイセル化学工業株式会社

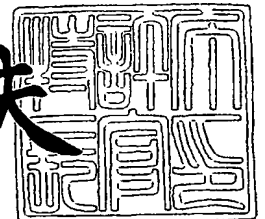


**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 4月28日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 PA0038

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07B 57/00

【発明者】

    【住所又は居所】 愛知県名古屋市東区矢田町 2-66-222

    【氏名】 岡本 佳男

【発明者】

    【住所又は居所】 愛知県春日井市神屋町 654-265

    【氏名】 山本 智代

【特許出願人】

    【識別番号】 598091860

    【氏名又は名称】 財団法人 名古屋産業科学研究所

【代理人】

    【識別番号】 100118706

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 青山 陽

    【電話番号】 052-249-5157

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 152446

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 図面 1

    【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 クロマトグラフィー用分離剤及びその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

多糖類から誘導された多糖類誘導体を用いるクロマトグラフィー用分離剤において、

前記多糖類誘導体は、前記多糖類に存在する水酸基の一部の水酸基同士が架橋分子を介して架橋されており、該多糖類に存在する該水酸基の内の架橋されていない水酸基は修飾分子によって修飾された構造とされており、該多糖類誘導体は担体に担持されていないことを特徴とするクロマトグラフィー用分離剤。

【請求項 2】

多糖類はセルロースであることを特徴とする請求項 1 記載のクロマトグラフィー用分離剤。

【請求項 3】

架橋分子による架橋はピラノース環又はフラノース環の 6 位の水酸基同士で行われていることを特徴とする請求項 1 又は 2 記載のクロマトグラフィー用分離剤。

【請求項 4】

架橋分子は 1 分子に複数のイソシアナート基を有する化合物であることを特徴とする請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 項記載のクロマトグラフィー用分離剤。

【請求項 5】

修飾分子は 1 分子に 1 つのイソシアナート基を有する化合物であることを特徴とする請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 項記載のクロマトグラフィー用分離剤。

【請求項 6】

ビーズ形状とされていることを特徴とする請求項 1 乃至 5 のいずれか 1 項記載のクロマトグラフィー用分離剤。

【請求項 7】

多糖類に存在する水酸基の一部の水酸基に保護基を導入する保護基導入工程と、

該保護基が導入された多糖類に残存する水酸基に修飾分子を修飾する修飾工程と、

導入された保護基を脱離させて水酸基を再生させる脱離工程と、

再生された該水酸基同士を架橋分子によって架橋する架橋工程とを有することを特徴とするクロマトグラフィー用分離剤の製造方法。

#### 【請求項 8】

架橋工程は、

修飾工程において水酸基を再生させた再生多糖類誘導体を溶媒に溶解して再生多糖類誘導体溶液とし、界面活性剤の溶液中に該再生多糖類誘導体溶液を滴下しさらに攪拌することによってビーズ形状の再生多糖類誘導体とするビーズ形成工程と、

ビーズ形状の再生多糖類誘導体に架橋分子を架橋してビーズ形状のクロマトグラフィー用分離剤とするビーズ架橋工程とからなることを特徴とする請求項 7 記載のクロマトグラフィー用分離剤の製造方法。

#### 【請求項 9】

多糖類に存在する水酸基の一部の水酸基同士を架橋分子によって架橋する架橋工程と、

該架橋分子によって架橋された多糖類に残存する水酸基に修飾分子を修飾する修飾工程とを有することを特徴とするクロマトグラフィー用分離剤の製造方法。

#### 【請求項 10】

架橋工程において架橋分子によって架橋される多糖類は、ビーズ形状とされていることを特徴とする請求項 9 記載のクロマトグラフィー用分離剤の製造方法。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

##### 【発明の属する技術分野】

本発明はクロマトグラフィー用分離剤に関し、特に光学異性体を分離するための高速液体クロマトグラフィー（以下「HPLC」と略す）用の分離剤に用いて好適である。

##### 【0002】

**【従来の技術】**

従来より、多糖類誘導体が有しているキラリティーを利用し、これを用いたクロマトグラフィー用分離剤が広く知られている。こうしたクロマトグラフィー用分離剤に使用される多糖類誘導体としては、例えばセルロースやアミロースのエステル誘導体やカルバメート誘導体等がある。これらの多糖類誘導体は、カラムへの充填率を高め、ハンドリングを容易にし、機械的強度を高める等の目的から、シリカゲル等の担体に担持させた状態で、クロマトグラフィー用分離剤として使用されている。

**【0003】**

こうした、多糖類誘導体を担体に担持させて用いたクロマトグラフィー用分離剤は、高い光学異性体の分離能を有しており、分析用に用いられるのみならず、各種医薬品の製造等、光学異性体の大量分取用としても用いられている。

**【0004】****【発明が解決しようとする課題】**

しかし、上記従来の多糖類誘導体を用いたクロマトグラフィー用分離剤は、多糖類誘導体が担体に対して物理的な吸着によって担持されているだけであるため、溶出溶媒の種類によっては多糖類誘導体はその溶出溶媒に溶解し、使用不能となることもある。特に、光学異性体の大量分取のためには、分離前の原料を高濃度で溶出溶媒に溶解させる必要があり、そうしたことが可能な溶出溶媒は、一般に多糖類誘導体の溶解度も大きいため、問題となっていた。また、多糖類誘導体の機械的強度が小さいため、特にHPLC用として用いた場合には、その圧力に耐えられないことも問題となっていた。

**【0005】**

これらの不具合を防止するため、多糖類誘導体を担体の表面に化学結合させ、溶出溶媒による多糖類誘導体の溶出を防ぐとともに、その機械的強度を高めることも試みられている。例えば特許文献1には、多糖類の水酸基にエステル結合やウレタン結合を介してビニル基を導入した多糖類誘導体と、ビニル基を化学結合させた担体との間で共重合を行い、多糖類誘導体を担体に化学結合させたクロマトグラフィー用分離剤が記載されている。

## 【特許文献1】

特開平4-202141号公報

## 【0006】

また、本発明者らにあっても、先に特許文献2において、イソシアネート化合物を介して多糖類誘導体をシリカゲルに化学結合させ、溶出溶媒による多糖類誘導体の溶出を防止するクロマトグラフィー用分離剤を提案している。

## 【特許文献2】

特公平7-30122号公報

## 【0007】

さらに、本発明者らは、特許文献3において、セルロース誘導体を担持したシリカゲル上でスチレン及びジビニルベンゼンを共重合させて3次元網目構造とすることにより、溶出溶媒によるセルロース誘導体の溶出を防止することを提案している。

## 【特許文献3】

特開平11-171800号公報

## 【0008】

しかし、上記特許文献1乃至特許文献3に記載のクロマトグラフィー用分離剤によっても、担体に固定化された多糖類誘導体の溶出溶媒による溶出を完全に防止することはできなかった。

## 【0009】

この点、本発明者らは、さらに特許文献4において、あらかじめ多糖類誘導体に重合性の不飽和基を導入しておくとともに、シランカップリング剤を介して2-メタクリロイロキシエチル基が導入されたシリカゲルを用意し、これらを共重合によって化学結合させることにより、シリカゲルに対して固定化率の高いクロマトグラフィー用分離剤を提案している。

## 【特許文献4】

特開2002-148247号公報

## 【0010】

このクロマトグラフィー用分離剤によれば、多糖類誘導体の溶出溶媒による溶

出をほぼ完全に防止することが可能であるとともに、その光学異性体の分離能も優れたものとなる。さらに、その機械的強度も大きなものとなる。

#### 【0011】

しかし、上記特許文献4に記載のクロマトグラフィー用分離剤では、光学異性体の分離に寄与するために必要なキラリティーを有するのは多糖類誘導体のみであり、キラリティーを有さないシリカゲル等の担体は、光学異性体の分離に直接的に寄与するものではない。このため、クロマトグラフィー用分離剤をカラムに充填した場合において一度に光学分割できる量は、シリカゲル等の担体が占めている分だけ少なくなってしまう。

#### 【0012】

本発明は、上記従来の実情に鑑みてなされたものであり、溶出溶媒による溶出のおそれが少なく、一度に光学分割を行うことができる量が大きく、大きな圧力に耐えることが可能なクロマトグラフィー用分離剤及びその製造方法を提供することを解決すべき課題としている。

#### 【0013】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明のクロマトグラフィー用分離剤は、多糖類から誘導された多糖類誘導体を用いるクロマトグラフィー用分離剤において、前記多糖類誘導体は、前記多糖類に存在する水酸基の内の一部の水酸基同士が架橋分子を介して架橋されており、該多糖類に存在する該水酸基の内の架橋されていない水酸基は修飾分子によって修飾された構造とされており、該多糖類誘導体は担体に担持されていないことを特徴とする。

#### 【0014】

本発明のクロマトグラフィー用分離剤では、多糖類誘導体が架橋分子によって架橋されているため、その3次元網目構造によって耐溶媒性が格段に向上する。このため、従来の多糖類誘導体を用いたクロマトグラフィー用分離剤では使用することができなかったクロロホルム、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等の溶出溶媒も使用可能となる。また、このクロマトグラフィー用分離剤では、担体を全く使用しておらず、光学異性体の分離に直接的に寄与する多糖類誘導体から成り

立っている。このため、カラム中に充填できる多糖類誘導体の量を多くすることが可能となり、一度に光学分割できる量も多くなる。しかも、多糖類誘導体は架橋により、その機械的強度も飛躍的に大きくされているため、HPLC用分離剤として使用したとしても、その圧力に十分耐えることができる。

#### 【0015】

本発明のクロマトグラフィー用分離剤は、HPLC用に限られるものではなく、超臨界流体クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、キャピラリークロマトグラフィー等、他のクロマトグラフィー用としても用いることができる。

#### 【0016】

本発明のクロマトグラフィー用分離剤の原料となる多糖類としては、天然多糖類、合成多糖類及び天然物変性多糖類のいずれも問わず、キラリティーを有するものであれば用いることができる。そのなかでも結合様式が規則正しいものは、より光学異性体の分離能力を高めることが可能となり、好適である。このような多糖類の代表としてセルロースが挙げられるが、その他に、アミロース、キシラン、キトサン、キチン、マンナン、イヌリン、カードラン、デンプン、デキストラン、アミロペクチン、ブスツラン、グルカン、ガラクトタン、レバン、プルラン、アガロース、アルギン酸等があり、また、アミロースを含有するデンプンも用いることが可能である。それらの中でも、高純度の多糖類として容易に入手することのできるセルロース、アミロース、キシラン、キトサン、キチン、マンナン、イヌリン、カードラン等が好ましく、特にセルロース、アミロースが有利に用いられることとなる。また、これらの多糖類の数平均重合度（1分子中に含まれるピラノース環あるいはフラノース環の平均数）は、5以上、好ましくは10以上であり、取り扱いの容易さ等の点から、一般に500以下であることが望ましい。

#### 【0017】

架橋分子による架橋はピラノース環又はフラノース環の6位の水酸基同士で行われていることが好ましい。発明者らの試験結果によれば、これらの6位の水酸基部分は、光学異性体の分離能力にそれほど影響を与えないことが分かっており



、この部位を利用して架橋しても、光学異性体の分離能力が低下することはない。また、6位の水酸基は活性に富むため、架橋分子による架橋反応を容易に行うことができる。

#### 【0018】

ところで、本発明のクロマトグラフィー用分離剤は、上記のような多糖類に存在する水酸基の内の一部の水酸基同士が架橋剤を介して架橋されているのであるが、架橋剤としては水酸基同士を架橋することが可能ならば、使用することができる。このような架橋剤としては、例えば、4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート、トリレンジイソシアネート、ヘキサメチレンジイソシアネート等の1分子に複数のイソシアナート基を有する分子の他、ジカルボン酸やそのハライド、アミド、エステル等を用いることができる。また、多糖類に存在する水酸基の内の一部の水酸基に塩化アクリロイル、塩化メタクリロイル、塩化ビニルベンゾイル等の不飽和酸ハロゲン化物や、ビニルフェニルイソシアナート等の不飽和イソシアナート類によって重合可能な不飽和基を導入しておき、さらに、スチレン、ジビニルベンゼン、イソプレン等の不飽和炭化水素モノマーや、(メタ)アクリル酸誘導体類等と共重合させることによって架橋させることもできる(特願2002-148247号公報参照)。以上のような架橋剤の中でも、1分子に複数のイソシアナート基を有する化合物は容易に架橋反応が進行するとともに、反応段数も少なく、好適である。

#### 【0019】

また、多糖類に存在する水酸基の内、架橋されていない水酸基を修飾するための修飾分子としては特に限定はなく、イアソシアン酸誘導体、カルボン酸、エステル、酸ハライド、酸アミド、ハロゲン化物、エポキシ化合物、アルデヒド、アルコール等、水酸基を修飾できる化合物であればよい。それらの化合物の中でも、フェニルイソシアナート等の1分子に1つのイソシアナート基を有する化合物が好ましい。こうであれば、水酸基の修飾を簡単な反応操作で、収率よく行うことができる。

#### 【0020】

本発明のクロマトグラフィー用分離剤は、ビーズ形状とされていることが好ま

しい。こうであれば、カラムに充填したときの充填率を高めることができ、ひいては、光学異性体の分離能力を高いものとすることができる。

#### 【0021】

本発明のクロマトグラフィー用分離剤は、次のようにして製造することができる。すなわち、本発明のクロマトグラフィー用分離剤の第1の製造方法は、多糖類に存在する水酸基の内の一部の水酸基に保護基を導入する保護基導入工程と、該保護基が導入された多糖類に残存する水酸基に修飾分子を修飾する修飾工程と、導入された保護基を脱離させて水酸基を再生させる脱離工程と、再生された該水酸基同士を架橋分子によって架橋する架橋工程とを有することを特徴とする。

#### 【0022】

こうして保護基導入工程によって保護基を導入することにより、所定の水酸基に確実に修飾分子及び架橋分子を結合させることが可能となる。なお、架橋工程においては、再生された水酸基のすべてを架橋分子によって架橋することも可能ではあるが、部分的に架橋することもできる。この場合、残った水酸基は、修飾工程と同様の操作によって修飾することが好ましい。また、架橋工程は、修飾工程において水酸基を再生させた再生多糖類誘導体を溶媒に溶解して再生多糖類誘導体溶液とし、界面活性剤の溶液中に該再生多糖類誘導体溶液を滴下し、さらに攪拌することによってビーズ形状の再生多糖類誘導体とするビーズ形成工程と、ビーズ形状の再生多糖類誘導体に架橋分子を架橋してビーズ形状のクロマトグラフィー用分離剤とするビーズ架橋工程とからなることが好ましい。発明者らの試験結果によれば、こうした方法によってビーズ形状のクロマトグラフィー用分離剤を容易に製造することができる。

#### 【0023】

本発明のクロマトグラフィー用分離剤は、次のようにして製造することもできる。すなわち、本発明のクロマトグラフィー用分離剤の第2の製造方法は、多糖類に存在する水酸基の内の一部の水酸基同士を架橋分子によって架橋する架橋工程と、該架橋分子によって架橋された多糖類に残存する水酸基に修飾分子を修飾する修飾工程とを有することを特徴とする。

#### 【0024】

この方法によれば、保護基をわざわざ導入する必要がなく、工程数を減らすことができる。このため、製造コストの低廉化を図ることができる。また、ビーズ形状の多糖類は市販されており、この市販のビーズ形状の多糖類を用いて、ビーズ形状のクロマトグラフィー用分離剤を安価かつ大量に供給することができる。

#### 【0025】

#### 【発明の実施の形態】

以下、本発明を具体化した実施例 1～3 を説明する。

#### 【0026】

#### (実施例 1)

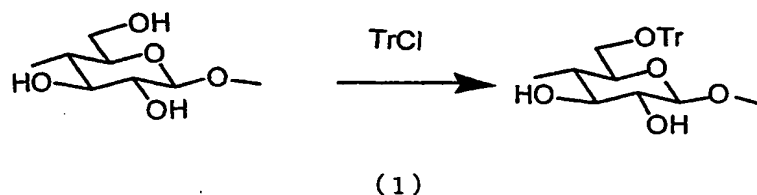
実施例 1 のクロマトグラフィー用分離剤は、原料となる多糖類としてセルロースを用いたビーズ形状のものであり、以下のようにして製造した。

#### 【0027】

#### <保護基導入工程>

まず保護基導入工程として、式 (1) に示すように、6 位の水酸基のトリチル化を行った。

#### 【化 1】



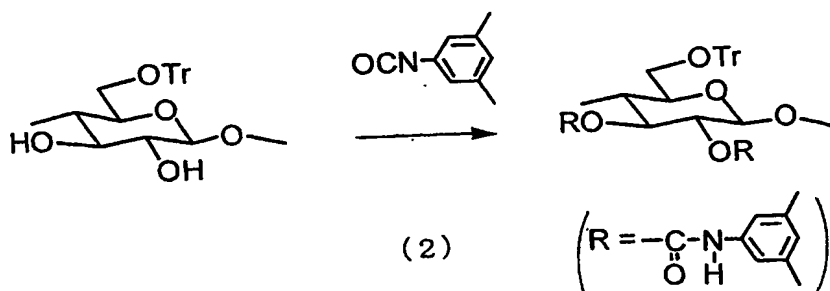
すなわち、乾燥させたセルロース 13 g (86 mmol) に塩化リチウム 9.2 g と乾燥 N,N-ジメチルアセトアミド 135 ml を加え、窒素雰囲気下、100 °C で 137 時間膨潤させた後、トリフェニルメチルクロライド 50 g (180 mmol) とピリジン 200 ml とを加え、100 °C で 28 時間反応させた。ピリジン可溶部をメタノール中に滴下して不溶部を回収した後、真空乾燥を行ない、グルコース環の 6 位の水酸基がトリチル化されたセルロース誘導体を得た。

#### 【0028】

#### <修飾工程>

次に、こうしてトリチル化されたセルロース誘導体に対し、式(2)に示すように、残存する水酸基のカルバモイル化を行った。

## 【化2】



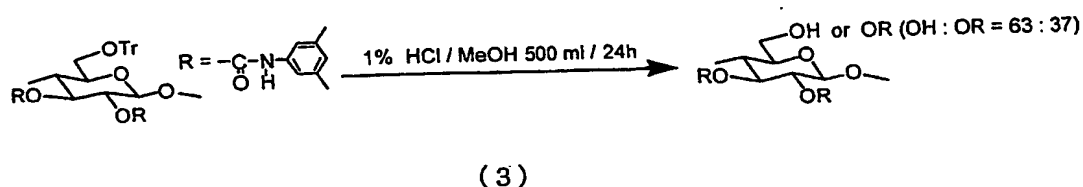
すなわち、保護基導入工程によって6位の水酸基がトリチル化されたセルロース誘導体17 gをピリジン160 mlに溶かし、窒素雰囲気下で3,5-ジメチルフェニルイソシアナート 19 g (128 mmol) を加え80 °Cで20時間反応させた。反応溶液をサンプリングして赤外吸収スペクトルを測定し、溶液中の未反応のイソシアナートの存在を確認した後、反応溶液をメタノールに滴下して不溶物を回収し、真空乾燥して、セルロース 2,3-ビス(3,5-ジメチルフェニルカルバモイル)-6-0-トリチルセルロース28 gを得た。

## 【0029】

## &lt;脱離工程&gt;

さらに、こうして水酸基がカルバモイル化されたセルロース誘導体から、式(3)に示すようにトリチル基を脱離させた。

## 【化3】



すなわち、修飾工程によって得られた 2,3-ビス(3,5-ジメチルフェニルカルバモイル)-6-0-トリチルセルロースを1% HCl / メタノール 500 ml中で24時間攪拌

して脱保護を行って、6位を水酸基に戻した。その後、反応液をガラスフィルターでろ過しながらメタノールで洗浄し、真空乾燥を行い、セルロース 2,3-ビス(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)20 gを得た。但し、6位の水酸基の存在率を<sup>1</sup>H NMRスペクトルから算出したところ63%程度であり、残りは3,5-ジメチルフェニルイソシアナートによってカルバメート化されていた。以下この誘導体を「OD(6-OH)-63」と略す。

### 【0030】

#### <ビーズ形成工程>

こうして得られたOD(6-OH)-63をテトラヒドロフランに溶解させ、さらに少量のヘプタノールを加えた。次に、この溶液をラウリル硫酸ナトリウムの水溶液へ、6枚羽根型のスクリューが取り付けられディスパーザーで攪拌しながら滴下した。滴下終了後、水浴の温度を室温から75℃まで上昇させてテトラヒドロフランを留去させ、生成したビーズを吸引ろ過で回収し、水とエタノールで洗浄した。洗浄後、真空乾燥を行い、OD(6-OH)-63からなるビーズを得た。なお、容器にはビーカーを使用した。こうしてOD(6-OH)-63からなるビーズを製造した結果を表1に示す。

【表1】

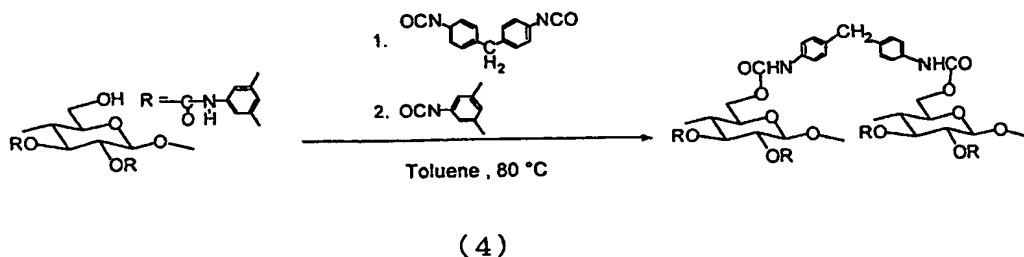
OD-(6-OH)-63 (g)	THF (ml)	ヘプタノール (ml)	滴下量 (ml)	ラウリル硫酸 ナトリウム(%)	ビーズ径 (μm)
3.00	180	7.2	60	0.2	<10
2.25	〃	〃	30	0.1	<10
2.70	〃	〃	30	0.1	<20
2.70	〃	〃	50	0.1	<20
2.70	〃	〃	50	0.2	<20

### 【0031】

#### <ビーズ架橋工程>

そして、脱離工程において再生させた水酸基に対して、式(4)に示すように架橋反応を行った。

## 【化 4】



すなわち、乾燥させたOD(6-OH)-63からなるビーズ 0.91gに窒素雰囲気下でトルエン 10 mlを加え、80° Cで3時間加熱してビーズを膨潤させた後、4,4'-ジフェニルメタン ジイソシアナート 0.13 g (0.52 mmol) を加えて6時間反応させた。少量のビーズをサンプリングしてテトラヒドロフランに不溶となったことを確認した後、過剰量の3,5-ジメチルフェニルイソシアナート 0.5 g (3.4mmol)を加え14時間反応させた。IR測定によって未反応のイソシアナートが存在することを確認した後、吸引ろ過をしてビーズを回収し、吸引しながら温めたメタノールで洗浄し、生成した尿素を除去した。IRによって尿素が存在しないことを確認した後、真空乾燥して6位の水酸基が30%架橋された実施例1のビーズ0.88 gを得た。

## 【0032】

## (実施例2)

実施例2のクロマトグラフィー用分離剤は、実施例1と同様の工程によって得たOD(6-OH)-63からなるビーズに対し、水酸基の15%が架橋される量の4,4'-ジフェニルメタン ジイソシアナートによって架橋反応を行ったものである。他の操作は実施例1のビーズの製法と同様である。

## 【0033】

## (実施例3)

実施例3のクロマトグラフィー用分離剤は、原料となる多糖類としてビーズ状のセルロースを用い、以下のようにして製造された。

## 【0034】

すなわち、市販のセルロース ビーズ (チッソ株式会社、商品名「Cellflow C-

25] ) 1.0 g (6.3 mmol) に塩化リチウム 0.68 g と N,N-ジメチルアセトアミド 10 ml を加え、窒素雰囲気下、80° C で 60 時間膨潤させたのち、ピリジン 10 ml と 4,4'-ジフェニルメタン ジイソシアナート 0.47 g (1.9 mmol) 加えてゲル化させた。さらにピリジン 10 ml を加え、3,5-ジメチルフェニルイソシアナート 3.8 g (26 mmol) を加えて 22 時間反応させた。IR により未反応のイソシアナートが存在することを確認した後、吸引ろ過しながら温めたメタノールで洗浄し、ビーズを回収した。このビーズを真空乾燥して 6 位の水酸基が 30% 架橋された実施例 3 のビーズ 1.5 g を得た。

#### 【0035】

##### (比較例 1)

比較例 1 のクロマトグラフィー用分離剤は、セルロースの 3,5-ジメチルフェニルカルバメート誘導体をシリカゲル上に担持させたものであり、以下のようにして製造した。すなわち、多孔性シリカゲル (ダイソー株式会社製、商品名「ダイソーゲル」、粒形 7  $\mu$  m、孔径 100 nm) を乾燥後、ベンゼン中、80° C 触媒量のピリジンの存在下、3-アミノプロピルイソシアナートと反応させた後、これをメタノール、アセトン、ヘキサンで洗浄し、さらに乾燥させた。こうしてアミノプロピル基で修飾されたシリカゲル 3 g に、セルロース トリス(3,5-ジメチルフェニルカルバメート) のテトラヒドロフラン溶液 (0.75 g/10 ml) を少量ずつ添加しながらふりまぜた後、溶媒のテトラヒドロフランを減圧下で留去することで、セルロースの 3,5-ジメチルフェニルカルバメート誘導体をシリカゲル上に担持させた比較例 1 のクロマトグラフィー用分離剤を得た。

#### 【0036】

##### 評価

##### (光学分割試験 1)

実施例 1 ~ 3 のクロマトグラフィー用分離剤について、篩分によって 3  $\mu$  m ~ 15  $\mu$  m の粒径のものを分取し、長さ 25 cm、内径 0.2 cm のステンレス-スチール製のカラムにスラリー法を用いて充填した。充填にあたっては、分取した実施例 1 ~ 3 のクロマトグラフィー用分離剤をヘキサン / 流動パラフィン (2/1) 30 ml に分散させ、溶媒としてヘキサン / 2-プロパノール (9/1) を用い、充填圧力は

50 kg/cm<sup>2</sup>とした。なお、実施例 1 については、充填圧力を 100 kg/cm<sup>2</sup>としたカラムも作製した。また、比較例 1 のクロマトグラフィー用分離剤についても、同様のカラムを用い同様の操作で充填した。ただし、充填圧力は始めの数分を 400 kg/cm<sup>2</sup>とし、その後 100 kg/cm<sup>2</sup>とした。また、比較例 1 のクロマトグラフィー用分離剤は、長さ 25 cm、内径 0.46 cm 及び、長さ 25 cm、内径 0.2 cm のステンレス-スチール製のカラムにスラリー法を用いて充填した。

#### 【0037】

上記の操作で得られた実施例 1～3 及び比較例 1 のクロマトグラフィー用分離剤を充填したカラムを用い、10 種類のラセミ体について光学分割試験を行った。溶離液はヘキサン / 2-プロパノール = 9/1 とし、流速は実施例 1～3 では 0.2 ml/min とし、比較例 1 では内径 0.46 cm のカラムでは 0.5 ml/min とし、内径 0.2 cm のカラムでは 0.1 ml/min とした。UV 検出器と旋光検出器とを併用して検出を行った。理論段数  $N$  はベンゼンのピークから求め、溶離液がカラムを通過する時間  $t_0$  は 1,3,5-トリ-tert-ブチルベンゼンの溶出時間から求めた。なお、充填前後のビーズの SEM 観察では、充填時の加圧によるビーズの変形などは見られなかった。結果を表 2 に示す。



【表 2】

	実施例 1				実施例 2		実施例 3		比較例 1	
	(50 kg/cm <sup>2</sup> )		(100 kg/cm <sup>2</sup> )		k <sub>1</sub> '	α	k <sub>1</sub> '	α	k <sub>1</sub> '	α
1	3.01 (-)	1.17	3.67 (-)	1.18	3.18 (-)	1.18	3.53 (-)	~1	1.17 (-)	1.15
2	2.63 (+)	1.26	3.25 (+)	1.25	2.87 (+)	1.25	1.84 (+)	~1	0.97 (+)	1.32
3	1.87 (-)	1.38	2.19 (-)	1.59	1.91 (-)	1.47	1.15 (+)	1.18	0.74 (-)	1.68
4	3.81 (+)	1.21	4.34 (+)	1.24	3.87 (+)	1.27	---	---	1.37 (+)	1.34
5	5.04 (-)	2.41	6.00 (-)	2.47	5.01 (-)	2.72	---	---	2.36 (-)	1.83
6	7.56 (+)	1.26	9.05 (+)	1.28	7.65 (+)	1.27	6.44	~1	2.43 (+)	1.58
7	4.18 (-)	1.18	4.97 (-)	1.19	4.07 (-)	1.19	---	---	1.47 (-)	1.41
8	2.63 (+)	1.31	3.01 (+)	1.33	1.87 (+)	1.34	---	---	0.42 (+)	~1
9	5.39 (-)	2.35	6.09 (-)	2.39	4.89 (-)	2.38	---	---	2.13 (-)	2.57
10	4.86 (+)	1.23	5.90 (+)	1.32	4.48 (+)	1.32	---	---	0.83 (+)	3.17

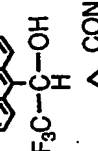
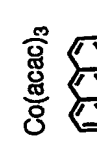
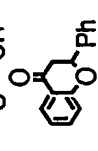
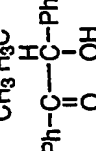
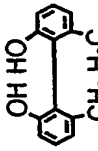
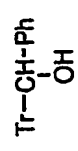
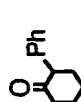


表 2 中の  $k_1'$  は容量比を示し、 $\alpha$  は分離係数を示す。かつこの中の符号は先に溶出したエナンチオマーの旋光性を示す。表 2 から、実施例 1～3 の容量比  $k_1'$  は、比較例 1 の容量比  $k_1'$  と比べて 2.5～3 倍であることが分かる。これは、実施例 1～3 のクロマトグラフィー用分離剤は、担体を使用していないことによるものと考えられる。したがって、実施例 1～3 の 1 度によりたくさんの量の光学分割を行うことが可能であると推定される。

**【0038】**

また、理論段数の測定結果を表 3 に示す。

**【表 3】**

	理論段数
実施例 1 (充填圧 50 kg/cm <sup>2</sup> )	1200
実施例 1 (充填圧 100 kg/cm <sup>2</sup> )	760
実施例 2	700
実施例 3	680
比較例 1	900

**【0039】**

この表から分かるように、充填圧力 50 kg/cm<sup>2</sup> で実施例 1 のクロマトグラフィー用分離剤を充填したカラムにおいて、比較例 1 の理論段数を上回った。なお、他の実施例における理論段数は、比較例 1 より小さい値となっているが、粒径をさらに小さくしたり、粒径をそろえる等の工夫をすれば、さらに理論段数を大きくすることができるかと推定される。

**【0040】**

(光学分割試験 2)

長さ 25 cm、内径 0.2 cm のステンレス-スチール製のカラムを用い、50 kg/cm<sup>2</sup> の充填圧力で充填した実施例 1 のクロマトグラフィー用分離剤及び比較例 1 のクロマトグラフィー用分離剤について、光学異性体をワンショットで分離できる最

大量を求めた。すなわち、2,2,2-トリフルオロ-1-(9-アンズリル)エタノールのラセミ体を溶離液と同じ組成の溶媒に溶かして10 mg/ml、40 mg/ml、50 mg/mlの濃度の溶液を調整する。これらの溶液を用いて光学分割を行い、得られたチャートにおいて2つのエナンチオマーのピークが重なった時のラセミ体の量を、そのカラムが分割できる最大量とした。結果を図1に示す。図1から分かるように、比較例1では、6 mgまでしか分離ができなかったのに対し、実施例1では8 mgまで、ほぼ完全に分離することができた。

#### 【0041】

(走査型電子顕微鏡による観察)

実施例1、3及び比較例1について、走査型電子顕微鏡による写真撮影を行った。その結果、図2～図7に示すように、実施例1及び実施例3のクロマトグラフィー用分離剤は、比較例1のそれと同様、ビーズ形状とされていることが分かった。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】実施例1のクロマトグラフィー用分離剤の走査型電子顕微鏡による二次電子像である。

【図2】実施例1のクロマトグラフィー用分離剤の走査型電子顕微鏡による二次電子像である。

【図3】実施例1のクロマトグラフィー用分離剤の走査型電子顕微鏡による二次電子像である。

【図4】実施例3のクロマトグラフィー用分離剤の走査型電子顕微鏡による二次電子像である。

【図5】実施例3のクロマトグラフィー用分離剤の走査型電子顕微鏡による二次電子像である。

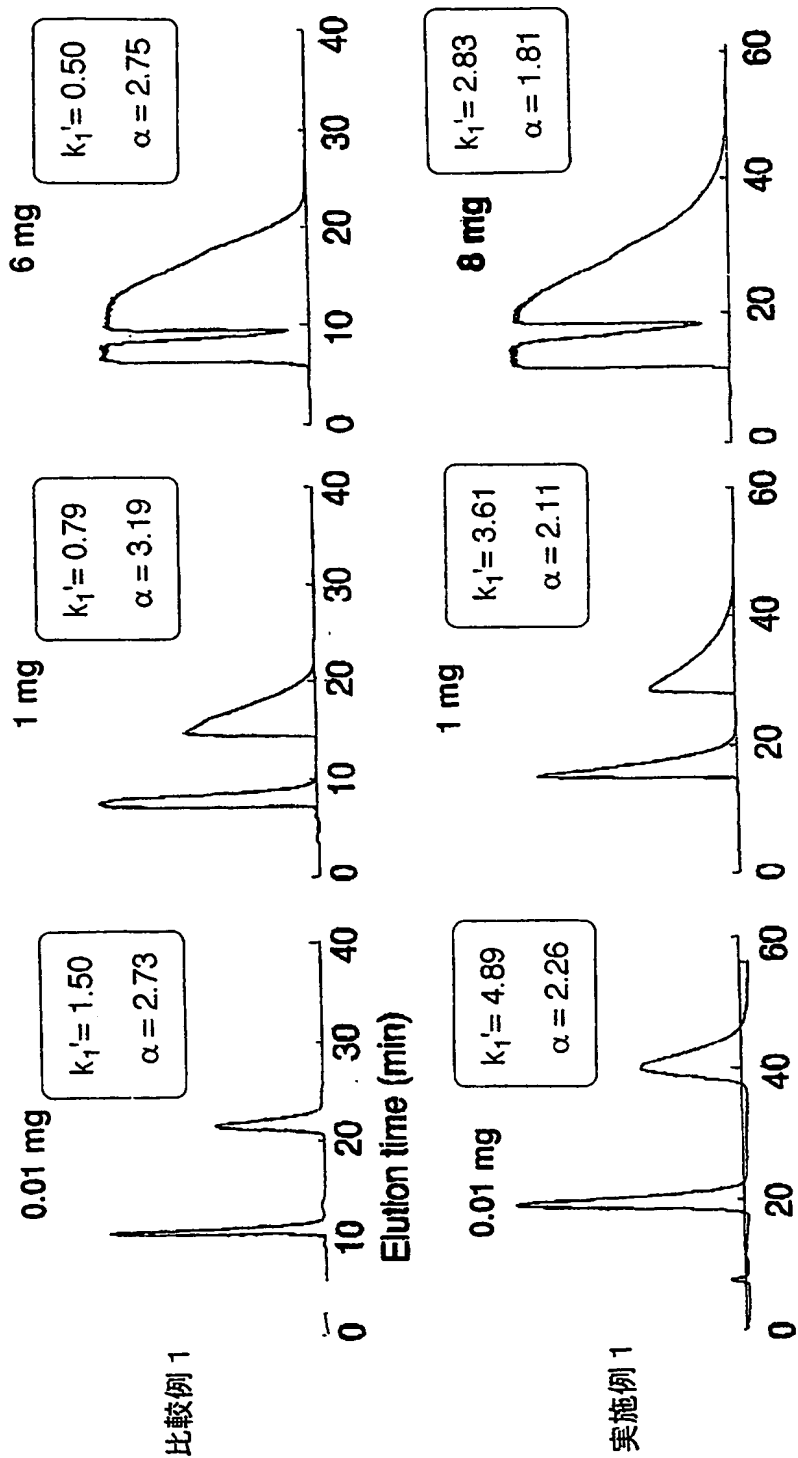
【図6】比較例1のクロマトグラフィー用分離剤の走査型電子顕微鏡による二次電子像である。

【図7】比較例1のクロマトグラフィー用分離剤の走査型電子顕微鏡による二次電子像である。

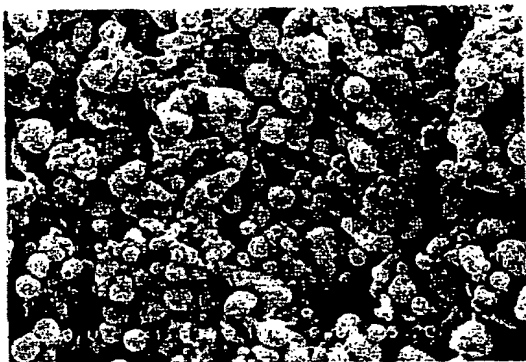
【書類名】

図面

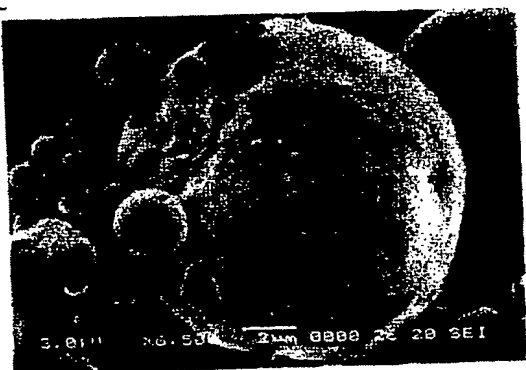
【図 1】



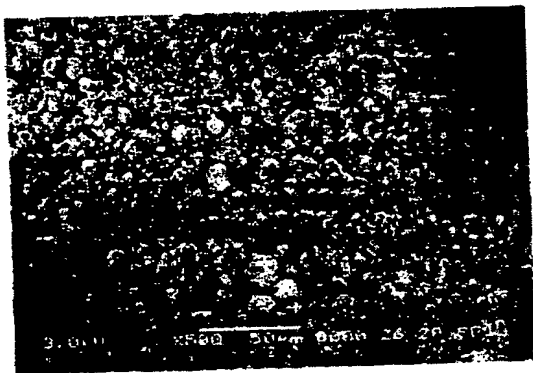
【図 2】



【図 3】

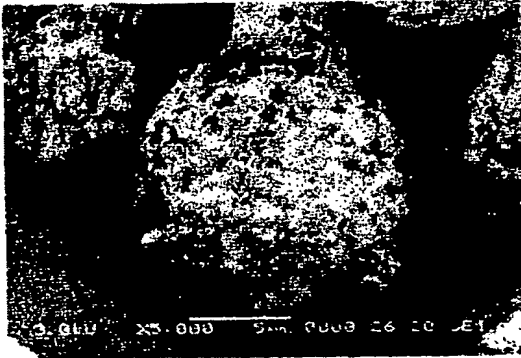


【図 4】

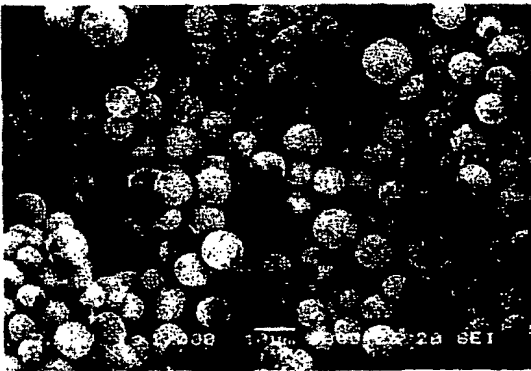


BEST AVAILABLE COPY

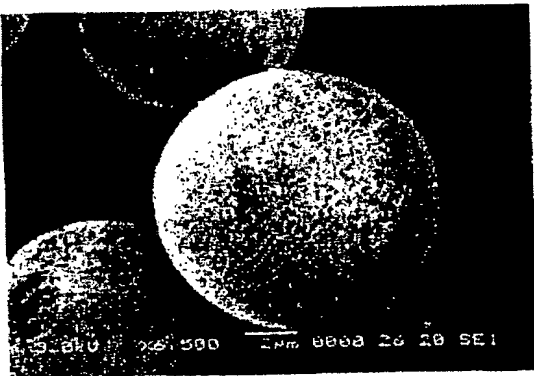
【図 5】



【図 6】



【図 7】



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 溶出溶媒による溶出のおそれが少なく、一度に光学分割を行うことができる量が大きく、大きな圧力に耐えることが可能なクロマトグラフィー用分離剤及びその製造方法を提供する。

【解決手段】 セルロースに存在するピラノース環の6位の水酸基の30%が4,4'-ジフェニルメタンジイソシアナートによって架橋されているおり、残りの水酸基は3,5-ジメチルフェニルイソシアナートによって修飾されている。形状はビーズ状とされている。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 0 8 5 4 8 7
受付番号	5 0 3 0 0 4 9 3 2 5 3
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0 0 9 5
作成日	平成 1 5 年 3 月 2 7 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成15年 3月26日
-------	-------------

次頁無



【書類名】 出願人名義変更届  
【整理番号】 P-B1767MH  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【事件の表示】  
【出願番号】 特願2003- 85487  
【承継人】  
【持分】 90/100  
【識別番号】 000002901  
【氏名又は名称】 ダイセル化学工業株式会社  
【承継人代理人】  
【識別番号】 100100549  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 川口 嘉之  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100090516  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 松倉 秀実  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100089244  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 遠山 勉  
【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 192372  
【納付金額】 4,200円

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-085487
受付番号	50302113168
書類名	出願人名義変更届
担当官	兼崎 貞雄 6996
作成日	平成16年 3月 8日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

【提出日】 平成15年12月24日

## 【承継人】

【識別番号】 000002901

【住所又は居所】 大阪府堺市鉄砲町1番地

【氏名又は名称】 ダイセル化学工業株式会社

【承継人代理人】 申請人

【識別番号】 100100549

【住所又は居所】 東京都中央区東日本橋3丁目4番10号 アクロ  
ポリス21ビル6階 秀和特許事務所

【氏名又は名称】 川口 嘉之

【選任した代理人】

【識別番号】 100090516

【住所又は居所】 東京都中央区東日本橋3丁目4番10号 アクロ  
ポリス21ビル6階 秀和特許事務所

【氏名又は名称】 松倉 秀実

【選任した代理人】

【識別番号】 100089244

【住所又は居所】 東京都中央区東日本橋3丁目4番10号 アクロ  
ポリス21ビル6階 秀和特許事務所

【氏名又は名称】 遠山 勉

特願 2003-085487

出願人履歴情報

識別番号

[598091860]

1. 変更年月日

1998年 7月 9日

[変更理由]

新規登録

住 所

愛知県名古屋市中区栄二丁目10番19号

氏 名

財団法人名古屋産業科学研究所

特願 2 0 0 3 - 0 8 5 4 8 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 2 9 0 1 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 8 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府堺市鉄砲町 1 番地

氏 名

ダイセル化学工業株式会社